Über eine Synthese von Derivaten der Barbitursäure mit saurer Seitenkette

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt

von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Von

Werner Wilke

aus Berlin-Charlottenburg

Tag der mündlichen Prüfung: 23. November 1938

Tag der Promotion: 30. November 1938

1938

Druckerei und Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg-Aumühle

I 88

Referenten:

Dozent Dr. habil. B. Reichert.

Professor Dr. C. Mannich.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

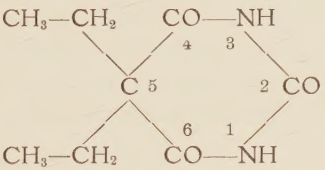
Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543927_0106

Theoretischer Teil.

Die seit der Einführung der Diäthylbarbitursäure (1)

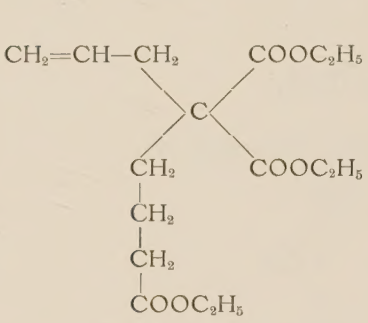


in den Arzneischatz in großer Zahl dargestellten und therapeutisch verwendeten Barbitursäurederivate haben gleich ihrem Vorbild, dem Veronal, den Nachteil schlechter Wasserlöslichkeit. Der naheliegende Gedanke, die Barbitursäure am Kohlenstoffatom-5 durch einen Rest zu substituieren, welcher dem Molekül bei genügender Lipoidlöslichkeit eine relativ gute Wasserlöslichkeit verleiht, ist bisher kaum zur Ausführung gekommen. Wie die Durchsicht der Literatur lehrt, sind lediglich von Staudinger (2) in einer Patentschrift wasserlösliche Abkömmlinge der Barbitursäure beschrieben worden, die am C-5-Kohlenstoffatom einen durch eine endständige Carboxylgruppe substituierten Rest tragen. Zur Synthese derartiger Verbindungen geht Staudinger von Barbitursäuren aus, die in Stellung-5 eine ungesättigte Seitenkette besitzen. Durch Behandeln des Barbitals mit Ozon läßt sich nach bekanntem Verfahren aus dem Ozonid eine Barbitursäure mit saurer Seitenkette erhalten. Diese von Staudinger angegebene Methode dürfte indessen kaum allgemeiner Anwendung fähig sein. Sie erscheint ferner für die Darstellung derartiger Barbitale in größerem Maßstabe wenig geeignet.

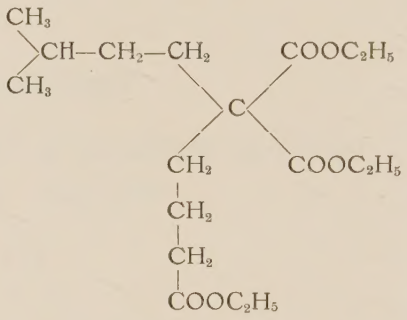
In der vorliegenden Dissertation wird nun eine Methode beschrieben, welche die Synthese von Barbitursäuren mit saurer am C-5-Kohlenstoffatom haftender Seitenkette in guter Ausbeute ermöglicht.

Als Ausgangsmaterial diente zunächst die γ-Brom-buttersäure, deren Darstellung, wie im praktischen Teil näher ausgeführt werden wird, erheblich verbessert werden konnte. Bei der Einwirkung

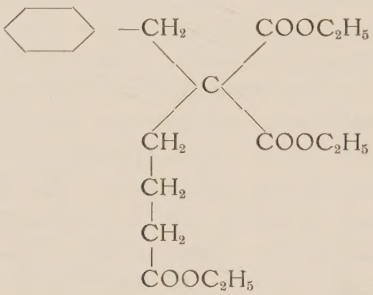
des γ-Brom-buttersäure-äthylesters auf die Natriumverbindungen alkylierter Malonsäurediäthylester erhält man in ziemlich glatter Reaktion die Tricarbonsäure-triäthylester I, II und III:



I.

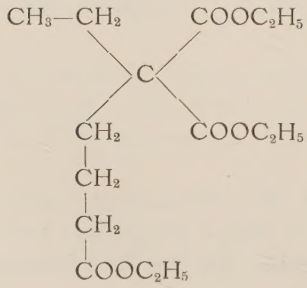


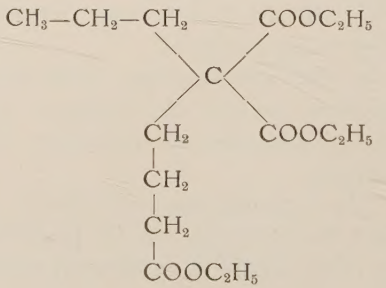
II.



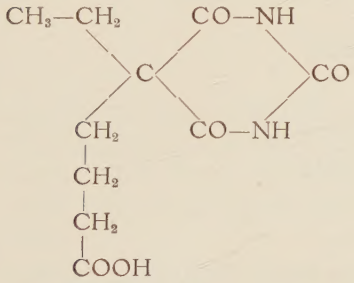
III

Die Ester I, II und III stellen dickflüssige farblose Öle dar, die im Vakuum unzersetzt destilliert werden können. Versuche, die Tricarbonsäure-triäthylester I, II und III sowie die bereits bekannten Ester Hexan-3,3,6-tricarbonsäure-triäthylester und Heptan-4,4,7-tricarbonsäure-triäthylester (3)

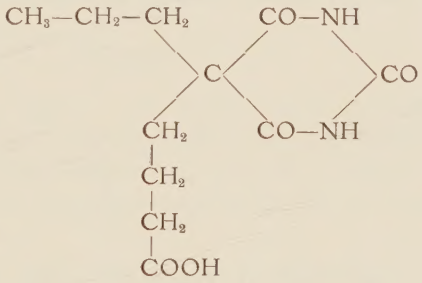




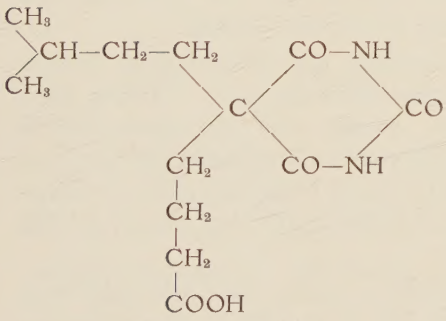
mit Harnstoff nach der Vorschrift von E. Fischer und Dilthey (4) zu den entsprechenden Barbitursäuren zu kondensieren, verliefen zunächst ergebnislos. Auch beim Arbeiten im Druckgefäß bei 100° nach den Angaben der Literatur (5) konnten keine Barbitale erhalten werden. Hingegen hat sich eine Umsetzung durch Erhitzen eines innigen Gemisches von Tricarbonsäuretriäthylester und Harnstoff mit metallischem Natrium (6) erzielen lassen. Da bei diesem Verfahren jedoch 75% aller Ansätze explodierten, sind die Versuche mit Natriumalkoholat als Kondensationsmittel wieder aufgenommen worden. Dabei hat sich schließlich gezeigt, daß der Ringschluß zum Barbital mit guter Ausbeute gelingt, wenn ein Überschuß an Natriumalkoholat zur Anwendung gelangt. Auf diese Weise sind die Verbindungen IV, V, VI, VII und VIII darstellbar *).



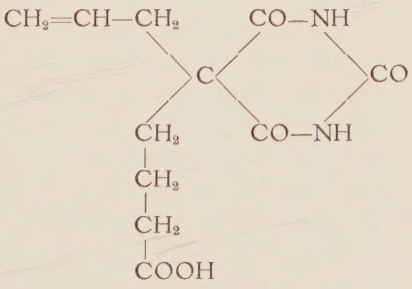
IV.



V.

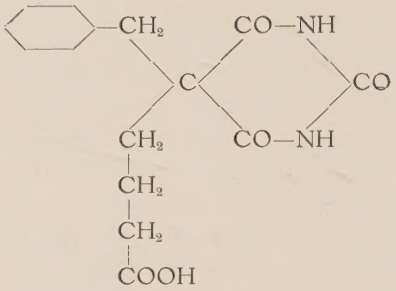


VI.



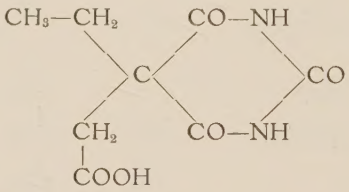
VII.

*) Die Prüfung, ob die Ester mit dem Harnstoff unter Ringschluß in Reaktion getreten waren, wurde mittels der von Zwikker (Pharm. Weekbl. 68, 975 [1931]) angegebenen Farbreaktion mit Kobaltnitrat vorgenommen. Über die quantitative Bestimmung von Barbitursäuren mit Hilfe dieser Reaktion im Stufenphotometer, sowie über die Abhängigkeit der Farbtiefe von der Konstitution der Barbitale wird Herr Oberstabsapotheker Dr. Fresenius auf Anregung von B. Reichert demnächst berichten.



VIII.

Wie ein Blick auf die Formeln IV, V, VI, VII und VIII lehrt, wird bei der Kondensation die Estergruppe verseift. Entgegen den Angaben von Staudinger, nach welchen die Säuren



leicht löslich in Wasser sein sollen, ist die Wasserlöslichkeit der Barbitursäuren IV, V, VI, VII und VIII sehr gering. Die Verbindungen sind in Wasser bedeutend schwerer löslich als Veronal.

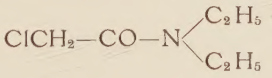
In der Therapie spielen gegenwärtig die Diäthylamide einiger organischer Säuren eine nicht unbedeutende Rolle. Außer ihrer pharmakologischen Wirksamkeit, welche das Nikotinsäureamid (Coramin, Cormed), das Phthalsäure-bis-diäthylamid (Neospiran) und das Cumarincarbonsäure-diäthylamid (Epokan) zum geschätzten Arzneimittel macht, sind diese Stoffe durch ihre relativ leichte Wasserlöslichkeit bemerkenswert.

Diese Tatsache legte den Gedanken nahe, die Carboxylgruppe in den Säuren IV, V, VI, VII und VIII in das Diäthylamid überzuführen, um auf diese Weise eine bessere Wasserlöslichkeit zu erzielen. Die Versuche, welche mit der Säure IV durchgeführt wurden, haben indessen gezeigt, daß es auf dem Wege über das Säurechlorid nicht gelingt, Säureamide zu erhalten. Auch die Behandlung des Äthylesters der Säure IV mit wasserfreiem Diäthylamin brachte keine befriedigenden Ergebnisse (XVIII).

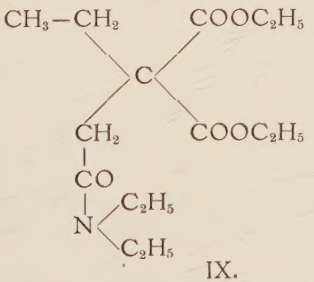
Infolgedessen mußte ein anderer Weg zur Synthese des Säureamids beschritten werden.

Eine Möglichkeit, zu Barbitursäuren zu gelangen, an welchen der Diäthylamidrest an einer am Kohlenstoffatom-5 des Ringes angehefteten Seitenkette steht, besteht darin, daß man die Diäthylamide halogenierter Fettsäuren mit der Natriumverbindung geeigneter substituierter Monoalkylmalonsäureester und die hierbei entstehenden Produkte mit Harnstoff zur Barbitursäure kondensiert. Allerdings war nicht vorauszusehen, ob bei einer auf diesem Wege durchgeführten Synthese die Diäthylamidgruppe bei der Behandlung mit Natriumalkoholat haften würde.

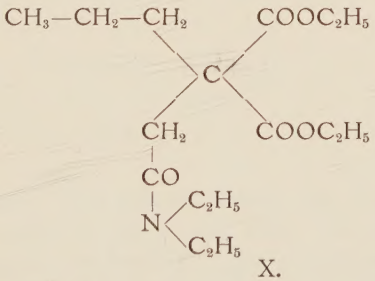
Der Klärung dieser Frage dienten zunächst Modellversuche, bei denen das aus Chloracetylchlorid und Diäthylamin leicht zugängliche Chloracetyl-diäthylamid (7)



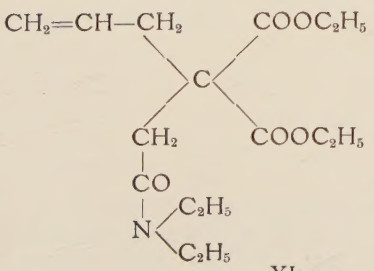
als Ausgangsmaterial verwendet wurde. Wie die Versuche gezeigt haben, läßt sich dieses Diäthylamid in glatter Reaktion mit Äthylmalonester, Propylmalonester, Allylmalonester und Benzylmalonester umsetzen. Dabei entstehen die Diäthylamide IX, X, XI und XII.



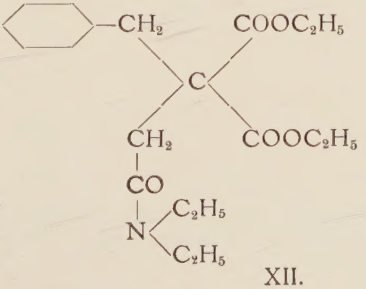
IX.



X.

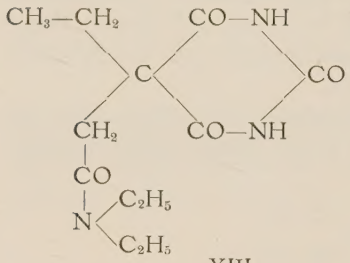


XI.

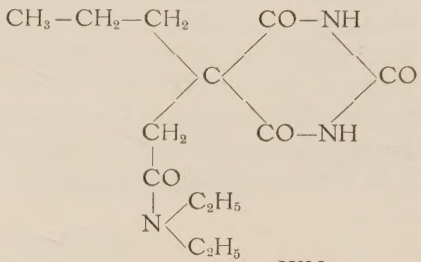


XII.

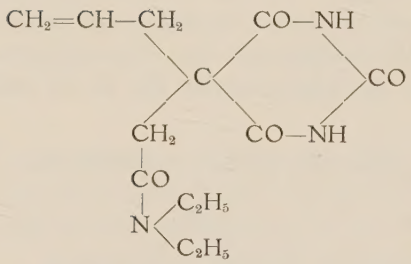
Die so erhaltenen Verbindungen sind, wie es nach ihrer Esternatur auch zu erwarten ist, nicht wasserlöslich. Versuche, die Ester IX, X, XI, XII mit Harnstoff zu den entsprechenden Barbitursäuren zu kondensieren, haben ergeben, daß der Diäthylamidrest bei der Behandlung mit Natriumalkoholat und Erhitzen auf 160—180° nicht eliminiert wird. In allen Fällen ließen sich die Barbitale XIII, XIV, XVI und XVII in guter Ausbeute isolieren.



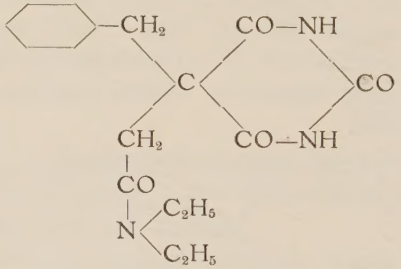
XIII.



XIV.

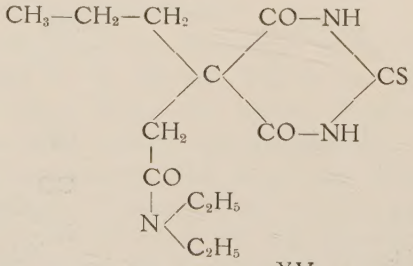


XVI.



XVII.

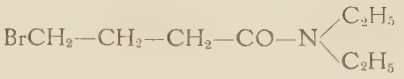
Auch die Kondensation mit Thioharnstoff ist durchgeführt worden (8). Aus dem Ester X entsteht mit Sulfoharnstoff die schön kristallisierende Thiobarbitursäure XV.



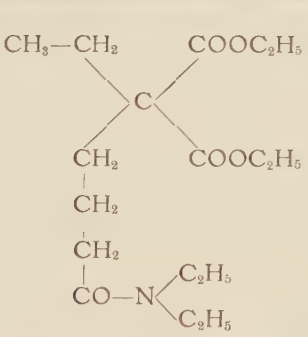
XV.

Die Vermutung, daß die Verbindungen eine gute Wasserlöslichkeit aufweisen würden, hat sich leider nicht bestätigt. In allen Fällen war die Löslichkeit in Wasser geringer als die des Veronals. Diese Tatsache steht in vollem Widerspruch zu der von Staudinger aufgestellten Behauptung. Im pharmakologischen Versuch zeigte die Substanz XIII keine hypnotischen, sondern krampferregende Eigenschaften *).

Nachdem durch die mit Chloracetyldiäthylamid durchgeführten Modellversuche gezeigt werden konnte, daß der Diäthylamidrest der Einwirkung des Natriumalkoholats bei der Kondensation zur Barbitursäure widersteht, ist das aus der γ-Brom-buttersäure erhältliche γ-Brom-buttersäure-diäthylamid in den Kreis der Untersuchungen einbezogen worden.

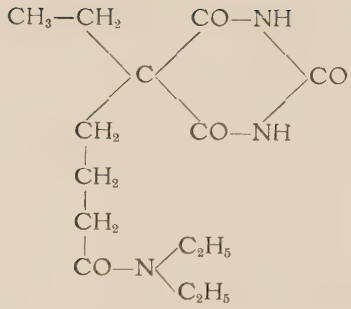


Die Einwirkung des halogenierten Säureamids auf das Natriumsalz des Äthylmalonsäurediäthylesters liefert folgenden Ester,



der ohne weitere Reinigung mit Harnstoff zur Barbitursäure XVIII kondensiert wurde.

*) Für die pharmakologische Prüfung einiger in dieser Arbeit beschriebenen Barbitursäuren bin ich der Firma C. H. Boehringer, Sohn, Nieder-Ingelheim, zu großem Dank verpflichtet.



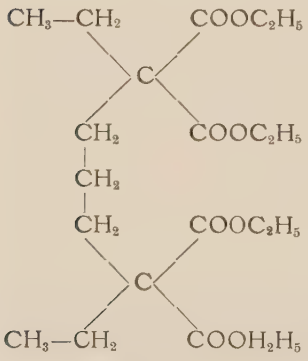
XVIII.

Gleich den vom Essigsäurediäthylamid sich ableitenden Barbitalen XIII, XIV, XV, XVI und XVII ist auch die Barbitursäure XVIII sehr schwer in Wasser löslich.

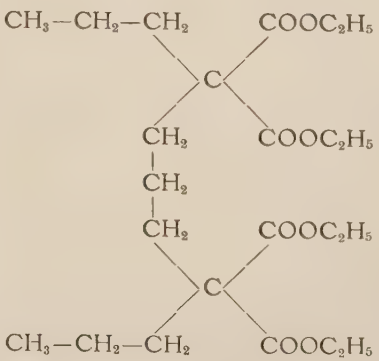
Bei den bisher angeführten Untersuchungen sind Barbitursäuren beschrieben worden, die als Liganden in 5-Stellung eine durch eine endständige Carboxylgruppe oder durch einen Diäthylamidrest substituierte Seitenkette besitzen. Es erschien weiterhin interessant, am Kohlenstoffatom-5 des Barbitursäureringes einen Rest zu substituieren, der Träger eines zweiten Barbitursäureringes ist. Derartige Verbindungen sind, wie die Literatur lehrt, bisher nicht beschrieben worden. Zu ihrer Synthese wurde das aus Allylchlorid leicht erhältliche Trimethylenchlorobromid

$$BrCH_2—CH_2—CH_2Cl$$

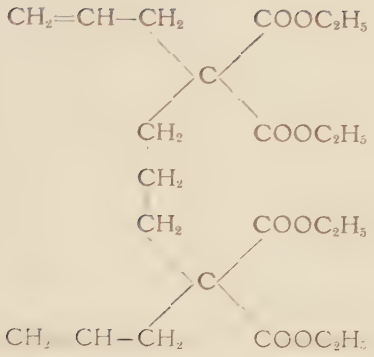
mit geeignet substituierten Alkylmalonestern zur Reaktion gebracht. Bei dieser Einwirkung entstehen Tetracarbonsäuretetraäthylester, von denen die Verbindungen XIX, XX, XXI und XXII dargestellt wurden.



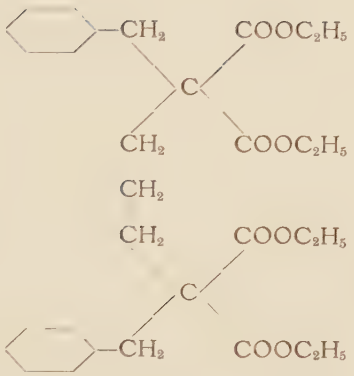
XIX.



XX.



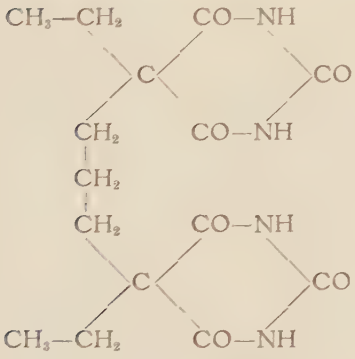
XXI.



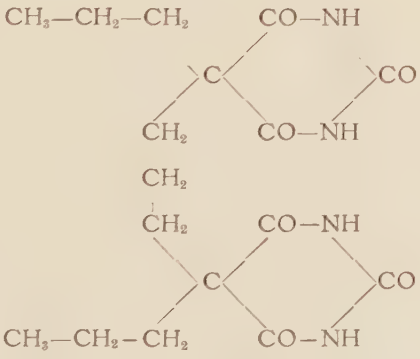
XXII.

Von den so erhaltenen Estern stellt der Ester XIX ein zähflüssiges, farbloses im Vakuum unzersetzt destillierbares Öl dar. Die Ester XX, XXI und XXII sind feste, niedrig schmelzende Körper. Von Perkin sind die Verbindungen XIX, XX, XXI und XXII auf anderem Wege dargestellt worden (8a).

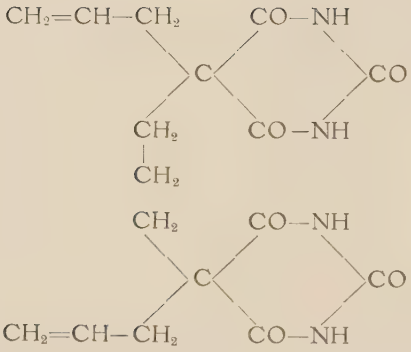
Bei der Einwirkung der Tetracarbonsäure-tetraäthylester XIX, XX und XXI auf Harnstoff in Gegenwart von Natriumalkoholat konnten in glatter Reaktion die Bisbarbitale XXIII, XXIV und XXV erhalten werden.



XXIII.

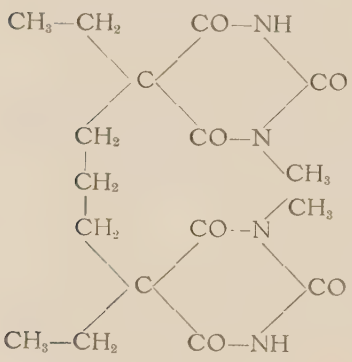


XXIV.

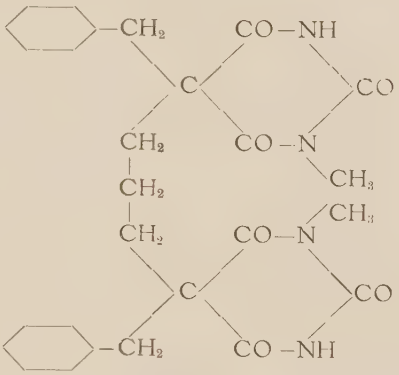


XXV.

Auch die Kondensation mit Methylharnstoff ist durchgeführt worden. Aus den Estern XIX und XXII entstehen dabei in leidlicher Ausbeute die Bisbarbitale XXVI und XXVII.



XXVI.



XXVII.

Praktischer Teil.

Darstellung der γ-Brombuttersäure.

Zur Darstellung der γ-Brombuttersäure wurde der von Cloves (9), Henry (10), Perkin (11), Lichty (12), Gabriel (13), Michael (14), Allen (15) angegebene Weg, der über das Trimethylenchlorobromid führt, eingeschlagen.

$CH_2Cl—CH \quad CH_2$

$CH_2Cl-CH_2—CH_2Br$

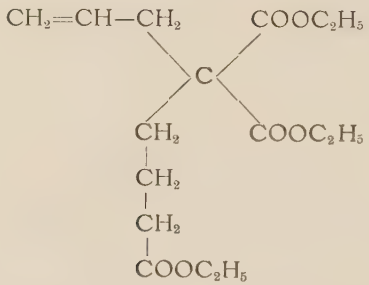
$CH_2Cl-CH_2—CH_2—CN$

$CH_2Cl—CH_2—CH_2—COOH$

$CH_2—\quad —CH_2—CH_2—CO$

$\quad\quad\quad

1,2-Hepten-4,4,7-tricarbonsäure-triäthylester. (I)



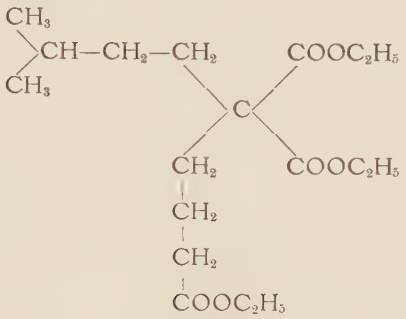
2,3 g Natrium werden in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 20 g Allylmalonsäurediäthylester (19) versetzt. Hierauf trägt man in dieses Gemisch bei Zimmertemperatur 19,5 g γ-Brombuttersäureäthylester in kleinen Anteilen ein, wobei nach kurzem Stehenlassen Abscheidung von Natriumbromid eintritt. Durch Erhitzen auf dem Wasserbade wird die Umsetzung vervollständigt. Sodann saugt man vom abgeschiedenen Natriumbromid ab und scheidet aus der alkoholischen Lösung den Ester durch Zugabe von Wasser ab. Die ölige Schicht wird in Äther aufgenommen, über Calciumchlorid getrocknet und nach dem Abdampfen des Äthers der Destillation unterworfen. Bei 12 mm Druck geht der Ester als farbloses, dickflüssiges Öl zwischen 188—192° über. Obgleich über die Natur der Verbindung kein Zweifel bestehen kann, ist es trotz mehrfacher Fraktionierung des Öles nicht gelungen, stimmende Elementaranalysen zu erhalten.

3,680 mg Sbst.: 10,760 mg CO_2, 3,680 mg H_2O.
3,210 mg Sbst.: 9,440 mg CO_2, 3,210 mg H_2O.
5,042 mg Sbst.: 11,115 mg CO_2, 3,680 mg H_2O.
4,903 mg Sbst.: 10,830 mg CO_2, 3,600 mg H_2O.
5,044 mg Sbst.: 11,090 mg CO_2, 3,720 mg H_2O.

$C_{16}H_{26}O_6$ (314,203)

Ber.: C 61,10 H 8,28
Gef.: C 60,3 H 8,5
C 60,4 H 8,4
C 60,1 H 8,2
C 60,3 H 8,2
C 60,0 H 8,3
Mittel: C 60,2 H 8,3

2-Methyl-oktan-5,5,8-tricarbonsäure-triäthylester (II).

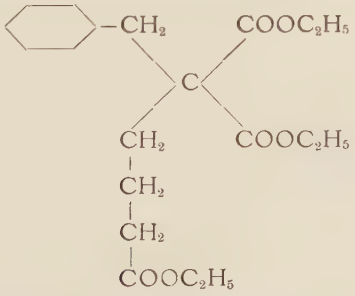


Die Darstellung des 2-Methyl-oktan-5,5,8-tricarbonsäure-triäthylesters erfolgte in Anlehnung an die bei vorstehend beschriebenem Ester (I) gemachten Angaben. Aus einem Ansatz von 23 g Isoamylmalonsäurediäthyhester (20), 2,3 g Natrium, 19,5 g γ-Brombuttersäureäthylester, 5 0 g absolutem Alkohol wird der Ester als farblose ölige Flüssigkeit, die bei einem Druck von 11 mm und 189—191° siedet, erhalten.

5,213 mg Sbst.: 10,025 mg CO_2, 4,270 mg H_2O
$C_{18}H_{32}O_6$ (344,250):

Ber.:	C 62,79	H 9,30
Gef.:	C 62,4	H 9,2

1-Phenyl-pentan-2,2,5-tricarbonsäure-triäthylester (III).



In eine Lösung von 2,3 g Natrium und 50 ccm absolutem Alkohol werden 25 g Benzylmalonsäurediäthylester (21) eingetragen und mit 19,5 g γ-Brombuttersäureäthyhester bei 20° versetzt. Nach der üb-

lichen Aufarbeitung (I, II) erhält man den Ester als zähflüssiges, farbloses Öl. Siedepunkt 232—234°. Kp. 15 mm.

5,399 mg Sbst.: 13,105 mg Co_2, 3,690 mg H_2O

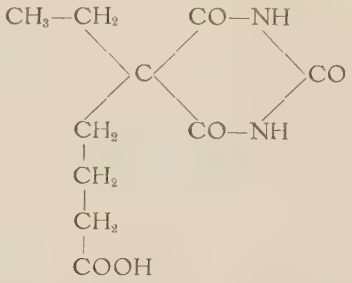
$C_{20}H_{28}O_6$ (324,218):

Ber.: C 65,90 H 7,75

Gef.: C 66,2 H 7,7

[5-Äthyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-buttersäure (IV).

Die Darstellung der [5-Äthyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-buttersäure kann nach zwei Methoden erfolgen.



1. In eine Lösung von 0,94 g metallischem Natrium in 15 ccm absolutem Alkohol werden 0,85 g Harnstoff und 2 g Hexan-3,3,6-tricarbonsäure-triäthylester (3) gegeben. Das Gemisch wird im Ölbad auf 150° erhitzt, wobei nach wenigen Minuten Reaktion eintritt *). Nunmehr wird das Reaktionsprodukt in 10 ccm Wasser gelöst und mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Hierbei scheidet sich aus der noch warmen Lösung das Barbital in Form von Blättchen ab, die nach mehrfachen Umlösen aus heißen Wasser bei 222° schmelzen. Die Ausbeute an reinem Material beträgt 70% der Theorie.

2. Mit 4,2 g fein gepulvertem Harnstoff werden 10 g Hexan-3,3,6-tricarbonsäure-triäthylester vermischt und darauf 4 g fein verteiltes metallisches Natrium in einer Portion hinzugegeben. Sodann erwärmt man den Ansatz unter ständigem Umrühren auf der Heizplatte bis das Natrium geschmolzen ist und sich eine Ammoniakentwicklung bemrkbar macht. Unter Aufblähen des Gemisches tritt Reaktion ein, wobei die ursprünglich teigige Masse

*) Da die Reaktion oft explosionsartig verläuft, ist es ratsam, keine größeren Ansätze in Arbeit zu nehmen.

fest wird. Nach dem Erkalten versetzt man mit 25 ccm Wasser und säuert mit Salzsäure an. Die sich hierbei abscheidenden Kristalle schmelzen bei 222°. Wegen der besseren Ausbeuten ist der zuerst angeführten Methode der Vorzug gegeben worden.

3,649 mg Sbst.: 6,655 mg CO_2, 1,935 mg H_2O
2,936 mg Sbst.: 5,340 mg CO_2, 1,610 mg H_2O
0,077 g Sbst.: 7,5 ccm N (21°, 756 mm)
$C_{11}H_{15}O_5N_2$ (242,125):

Ber.: C 49,6 H 5,8 N 11,5
Gef.: C 49,6 H 5,9 N 11,3
C 49,6 H 6,1

Diäthylammoniumsalz.

Das Diäthylammoniumsalz der [5-Äthyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidyl-5]-buttersäure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von absolutem Alkohol mit Aceton bei 170° unter Zersetzung.

5,223 mg Sbst.: 10,145 mg CO_2, 3,750 mg H_2O
3,270 mg Sbst.: 0,374 ccm N (22°, 754 mm)
$C_{14}H_{25}O_5N_3$ (315,219):

Ber.: C 53,30 H 8,00 N 13,30
Gef.: C 53,0 H 8,0 N 13,2

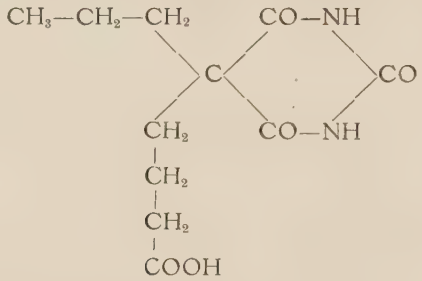
Äthylester.

2 g 5-Äthyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-5-buttersäure werden in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach weitgehendem Eindampfen des Ansatzes auf dem Wasserbade wird der Rückstand nach Zugabe von Wasser mit Äther extrahiert. Der beim Eindampfen des Extraktionsmittels hinterbleibende Rückstand läßt sich aus Alkohol umkristallisieren. Schmelzpunkt 112°.

4,922 mg Sbst.: 9,575 mg CO_2, 3,030 mg H_2O
$C_{12}H_{18}O_5N_2$ (270,156):

Ber.: C 53,33 H 6,66
Gef.: C 53,1 H 6,9

[5-Propyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-buttersäure (V).

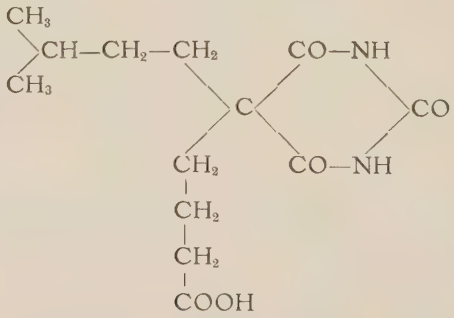


In 15 ccm absolutem Alkohol werden 0,87 g Natrium gelöst und mit 0,82 g Harnstoff und 2 g Heptan-4,4,7-tricarbonsäure-triäthylester (3) versetzt. Die durch 10 Minuten langes Erhitzen auf 150° resultierende feste Masse wird in 10 ccm Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert. Hierbei scheidet sich die Säure kristallin ab. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmilzt der Körper bei 208°.

4,387 mg Sbst.: 8,315 mg CO_2, 2,440 mg H_2O
3,200 mg Sbst.: 0,303 ccm N (20°, 761 mm)
$C_{11}H_{16}O_5N_2$ (256,141):

Ber.: C 51,56 H 6,25 N 10,93
Gef.: C 51,76 H 6,23 N 11,0

[5-Isoamyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimyl-(5)]-buttersäure (VI).



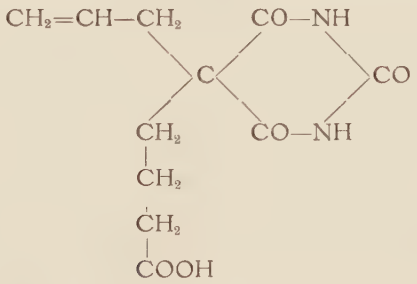
In 15 ccm absolutem Alkohol werden 0,8 g Natrium eingetragen und nach erfolgter Äthylatbildung 0,75 g Harnstoff und 2 g 2-Methyl-octan-5,5,8-tricarbonsäure-triäthylester zugegeben. Das

Gemisch wird auf 170° erhitzt, wobei Kondensation eintritt. Nunmehr nimmt man das Reaktionsgemisch mit wenig Wasser auf und säuert mit 25%iger Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion an, wobei sich das Barbital zunächst ölig abscheidet. Beim Durcharbeiten mit wenig eiskaltem Methanol tritt nach kurzer Zeit Kristallisation ein. Der Körper erscheint aus Wasser in Prismen, die bei 191—192° schmelzen.

4,925 mg Sbst.: 9,920 mg CO_2, 3,130 mg H_2O
3,083 mg Sbst.: 0,276 ccm N (19,5°, 743 mm)
$C_{13}H_{20}O_5N_2$ (284,172)

Ber.: C 54,92 H 7,09 N 9,86
Gef.: C 54,95 H 7,11 N 10,2

[5-Allyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-buttersäure (VII).

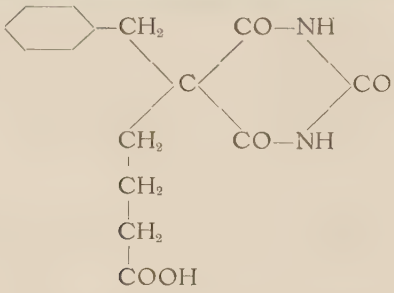


3,7 g feinst zerteiltes Natrium werden in ein Gemisch von 10 g 1,2-Hepten-4,4,7-tricarbonsäure-triäthylester mit 3,9 g Harnstoff gegeben. Nach gutem Durchmengen erhitzt man das Ganze so lange bis das Natrium geschmolzen ist. Sobald ein Aufblähen der Substanz bemerkt wird, wird die Masse ohne weitere Wärmezufuhr durchgearbeitet bis das Natrium in Lösung gegangen ist. Nach dem Erkalten nimmt man das Reaktionsprodukt in wenig Wasser auf und säuert mit 25%iger Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion an. Hierbei scheidet sich die [5-Allyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-buttersäure ab. Aus Wasser kristallisiert der Körper in rosettenförmig angeordneten Prismen. Schmelzpunkt 182°.

5,047 mg Sbst.: 9,625 mg CO_2, 2,560 mg H_2O
$C_{11}H_{14}O_5N_2$ (254,125):

Ber.: C 51,98 H 5,51
Gef.: C 52,02 H 5,67

[5-Benzyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-buttersäure (VIII).

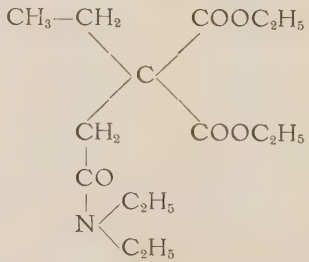


Zur Darstellung dieser Säure erhitzt man eine Lösung von 0,76 g metallischem Natrium in 10 ccm absolutem Alkohol mit 0,71 g Harnstoff und 2 g 1-Phenyl-pentan-2,2,5-tricarbonsäure-triäthylester im Ölbad auf 170°. Die hierbei erhaltene feste Masse wird in wenig Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert, wobei sich der Körper in Blättchen abscheidet. Nach dem Umlösen aus Wasser schmilzt die Säure bei 214°.

5,310 mg Sbst.: 11,530 mg CO_2, 2,510 mg H_2O
1,985 mg Sbst.: 0,162 ccm N (19°, 745 mm)
$C_{15}H_{16}O_5N_2$ (304,141):

Ber.: C 59,19 H 5,30 N 9,21
Gef.: C 59,25 H 5,29 N 9,35

β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-butyl-carbonsäure-diäthylamid (IX).



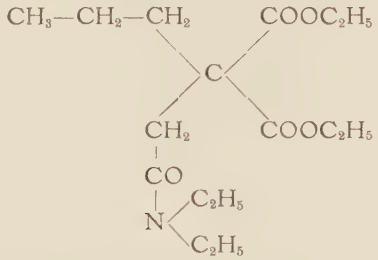
Zu einer Lösung von 2,3 g Natrium in 50 ccm absolutem Alkohol werden 19 g Äthylmalonsäurediäthylester (22) gegeben. Nach erfolgter Äthylatbildung werden in einem Guß 15 g Monochloressigsäurediäthylamid eingetragen. Unter starker Selbsterwärmung tritt Reaktion ein. Nach dem Stehenlassen über Nacht saugt man die

Flüssigkeit vom ausgeschiedenen Kochsalz ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird nunmehr mit Wasser versetzt und mehrfach mit Äther extrahiert. Nachdem man die vereinigten ätherischen Lösungen über Natriumsulfat getrocknet hat, wird der Äther abgedampft und das zurückbleibende Öl der Destillation unter vermindertem Druck unterworfen. Hierbei geht der Ester bei 194 bis 196° unter 14 mm Druck als farbloses Öl über.

4,838 mg Sbst.: 10,540 mg CO_2, 3,890 mg H_2O
$C_{15}H_{27}O_5N$ (301,219):

Ber.: C 59,76 H 9,03
Gef.: C 59,5 H 9,0

β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-amyl-carbonsäure-diäthylamid (X).

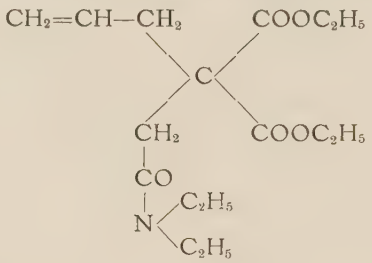


In 30 ccm absolutem Alkohol werden 2,3 g Natrium gegeben und nach erfolgter Auflösung 20 g Propylmalonsäurediäthylester (23) zugefügt. Zu dem so erhaltenen Natriumpropylmalonsäurediäthylester gibt man auf einmal 15 g. Monochloressigsäurediäthylamid, wobei starke Erwärmung auftritt. Ohne die Lösung vom ausgefallenen Natriumchlorid erst zu trennen, gibt man bis zur Abscheidung eines schweren Öles Wasser hinzu, extrahiert mehrfach mit Äther, trocknet die vereinigten Ausschüttelungen über Natriumsulfat, dampft das Extraktionsmittel ab und unterwirft den Rückstand der Destillation. Das hierbei als farbloses zähflüssiges Öl erhaltene β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-amyl-carbonsäure-diäthylamid siedet bei 198—200° unter 18 mm Druck.

3,904 mg Sbst.: 0,150 ccm N (20,5°, 759 mm)
$C_{16}H_{29}O_5N$ (315,234):

Ber.: N 4,44
Gef.: N 4,46

β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-δ-amylen-carbonsäure-diäthylamid (XI.)

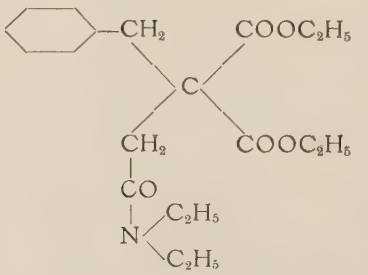


20 g Allylmalonsäurediäthylester werden in eine Natriumalkoholatlösung, die aus 2,3 g Natrium und 30 ccm absolutem Alkohol bereitet worden ist, gegeben. Diese Lösung versetzt man mit 15 g Chloracetyldiäthylamid, wobei unter Abscheidung von Kochsalz Reaktion unter Erwärmung eintritt. Die Aufarbeitung erfolgt in analoger Weise wie beim vorstehend beschriebenem β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-amyl-carbonsäure-diäthylamid. Bei der Destillation im Vakuum geht der Körper als farbloses dickflüssiges Öl über. Siedepunkt 192°, 14 mm Druck.

3,361 mg Sbst.: 0,133 ccm N (21,5° 767 mm)
$C_{16}H_{27}O_5N$ (313,219):

Ber.: N 4,47
Gef.: N 4,46

β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-γ-phenyl-propyl-carbonsäure-diäthylamid (XII).

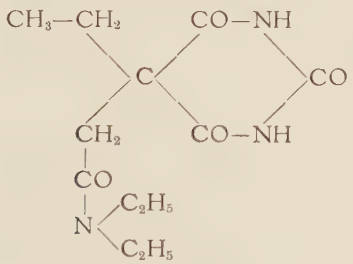


Zu 2,3 g metallischem Natrium werden 35 ccm absoluter Alkohol und 25 g Benzylmalonsäurediäthylester gegeben. Das so entstandene Natriumbenzylmalonsäurediäthyl wird mit 15 g Monochlor-

essigsäurediäthylamid versetzt. Unter Selbsterwärmung scheidet sich Natriumchlorid ab, von dem nach dem Stehenlassen über Nacht abgesaugt wird. Hiernach wird das Filtrat zur Entfernung des Alkohols im Vakuum weitgehend eingeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Das sich hierbei abscheidende zähflüssige Öl nimmt man mit Äther auf, trocknet den Äther über Natriumsulfat und destilliert den nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand im Vakuum. Die bei 235—236° unter 8 mm Druck übergehende Fraktion wird analysiert.

3,133 mg Sbst.: 0,104 ccm N (21°, 752 mm)
$C_{20}H_{29}O_5N$ (363,234):
Ber.: N 3,85
Gef.: N 3,82

[5-Äthyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-diäthylamid (XIII).



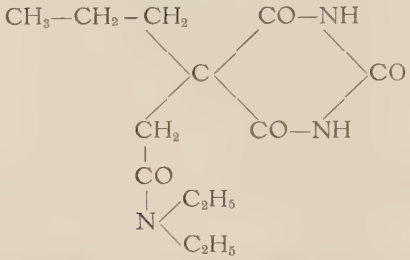
2 g β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-butyl-carbonsäure-diäthylamid (IX) und 0,85 g Harnstoff werden in eine aus 0,64 g metallischem Natrium und 10 ccm absolutem Alkohol bereitete Natriumalkoholatlösung eingetragen und auf 180° erhitzt. Die hierbei resultierende feste weiße Masse wird in wenig Wasser gelöst und mit Salzsäure kongosauer gemacht, wobei der Körper kristallin anfällt. Zur Reinigung wäscht man das Rohprodukt mehrfach mit kaltem Wasser bis zur neutralen Reaktion und kristallisiert schließlich aus heißem Wasser um. Schmelzpunkt 221°.

4,994 mg Sbst.: 9,730 mg CO_2, 3,065 mg H_2O
3,254 mg Sbst.: 0,451 ccm N (24°, 742 mm)
$C_{12}H_{19}O_4N_3$ (267, 172)
Ber.: C 53,50 H 7,11 N 15,61
Gef.: C 53,2 H 6,9 N 15,6

Löslichkeit: 1 Teil des [5-Äthyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyr-

imidyl-(5)]-essigsäure-diäthylamid löst sich in 15 Teilen siedendem Wasser. Die Löslichkeit in kaltem Wasser ist sehr gering. Von Alkohol wird das Diäthylamid leicht aufgenommen.

[5-Propyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-diäthylamid (XIV).

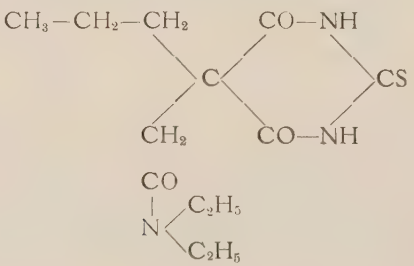


0,6 g Natrium werden in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst. Zu dieser Natriumalkoholatlösung gibt man 0,8 g Harnstoff und 2 g β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-amyl-carbonsäure-diäthylamid. Dieses Gemisch wird im Ölbade auf 180° erhitzt und die hierbei erhaltene weiße, feste Masse mit Wasser bis zur vollständigen Lösung versetzt. Das nach dem Ansäuern mit 25%iger Salzsäure erhaltene Rohprodukt wird gründlich mit Wasser gewaschen. Aus heißem Wasser erscheint die Substanz in bei 206—207° schmelzenden Blättchen.

4,688 mg Sbst.: 9,425 mg CO_2, 3,090 mg H_2O
2,956 mg Sbst.: 0,369 ccm N (16,5°, 767 mm)
$C_{13}H_{21}O_4N_3$ (283,188):

Ber.:	C 55,09	H 7,48	N 14,84
Gef.:	C 54,8	H 7,4	N 14,86

[5-Propyl-2-thion-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-diäthylamid (XV).

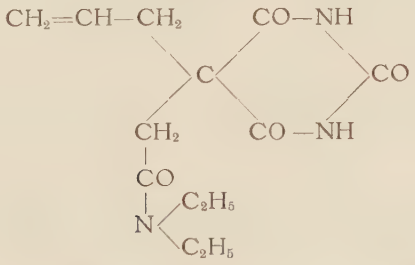


0,6 g metallisches Natrium werden in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst und zu dieser Lösung 0,91 g Thioharnstoff sowie 2 g β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-amyl-carbonsäure-diäthylamid gegeben. Nunmehr wird das Gemisch vorsichtig am absteigenden Kühler im Ölbad auf 170° erhitzt. Die zunächst klare Flüssigkeit verfärbt sich allmählich nach braungelb. Nach Ablauf von 10 Minuten wird das Ölbad entfernt und nach dem Erkalten mit wenig Wasser aufgenommen. Hierauf versetzt man vorsichtig tropfenweise mit 25%iger Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion. Dabei scheidet sich ein gelbliches Öl ab, welches nach kurzem Reiben erstarrt. Nach sehr sorgfältigem Auswaschen mit kaltem Wasser kristallisiert man mehrmals aus heißem Wasser um. [5-Propyl-2-thion-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-diäthylamid bildet schwach gelbliche Blättchen vom Schmelzpunkt 196°.

5,186 mg Sbst.: 9,965 mg CO_2, 3,22 mg H_2O
4,353 mg Sbst.: 3,350 mg $BaSO_4$
$C_{13}H_{21}O_3N_3S$ (299,194):

Ber.:	C 52,13	H 7,07	S 10,72
Gef.:	C 52,4	H 7,0	S 10,6

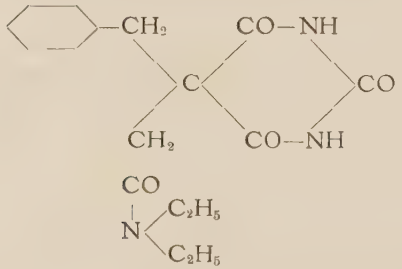
[5-Allyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-diäthylamid (XVI).



In 10 ccm Alkohol werden 0,6 g Natrium gelöst, mit 2 g Harnstoff und 2 g β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-δ-amylen-carbonsäure-diäthylamid versetzt. Dieses Gemisch erhitzt man, nachdem der Alkohol durch Erwärmen auf dem Wasserbade größtenteils entfernt worden ist, auf 180° im Ölbade. Nach dem Erkalten des Reaktionsproduktes löst man in wenig Wasser und säuert mit 25%iger Salzsäure schwach an. Hierbei scheidet sich der Körper in feinen Blättchen ab. Nach dem Umlösen aus Wasser schmilzt das Diäthylamid bei 190°.

5,211 mg Sbst.: 10,600 mg CO_2, 3,070 mg H_2O
3,060 mg Sbst.: 0,404 ccm N (23°, 765 mm)
$C_{13}H_{19}O_4N_3$ (281,172):
Ber.: C 55,48 H 6,81 N 14,95
Gef.: C 55,49 H 6,59 N 15,3

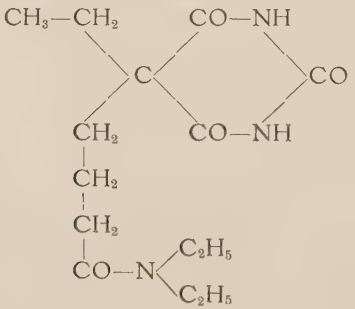
[5-Benzyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-diäthylamid (XVII).



Mit einer Natriumalkoholatlösung (0,92 g Natrium in 15 g absolutem Alkohol) werden 1,3 g Harnstoff und 3,63 g β, β-Bis-[carboxyäthyl]-γ-phenyl-propyl-carbonsäure-diäthylamid gemischt und wie oben beschrieben bei 170° kondensiert. Der hierbei resultierende feste Kolbeninhalt wird in wenig Wasser gelöst und mit 25%iger Salzsäure angesäuert, wobei das Diäthylamid kristallin anfällt. Die nach dem Umkristallisieren aus Wasser anfallenden weißen glänzenden Blättchen schmelzen bei 247—248°.

3,350 mg Sbst.: 0,359 ccm N (22,5°, 771 mm)
$C_{17}H_{21}O_4N_3$ (331,188):
Ber.: N 12,69 Gef.: N 12,6

[5-Äthyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)-]buttersäure-diäthylamid (XVIII).



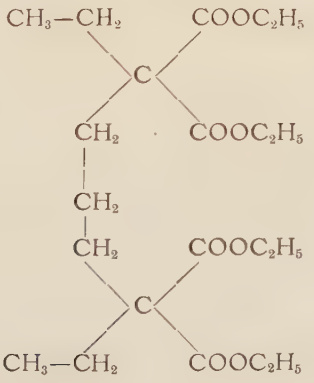
Zu 1.6 g β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-hexyl-carbonsäure-diäthylamid wird eine Lösung von 0,46 g Natrium in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst gegeben und mit 0.6 g Harnstoff versetzt. Die Kondensation wird wie üblich bei einer Temperatur von 170—175° vorgenommen. Nach erfolgter Reaktion nimmt man das Kondensationsprodukt mit wenig Wasser auf und säuert mit 25%iger Salzsäure an. Nunmehr wird die saure wässrige Lösung mehrfach mit Äther extrahiert, die vereinigten ätherischen Ausschüttelungen über Kalziumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Aus dem mit Essigester aufgenommenen öligen Rückstand scheidet sich das Barbital auf Zusatz von Petroläther ab. Nach dem Umlösen aus wenig absolutem Alkohol schmilzt der Körper bei 172°.

4,721 mg Sbst.: 9,790 mg CO_2, 3,310 mg H_2O
2.464 mg Sbst.: 0.299 ccm N (19,5°, 750 mm)
$C_{14}H_{23}O_4N_3$ (297,194):

Ber.: C 56,53 H 7,80 N 14,14
Gef.: C 56,58 H 7,84 N 14,0

Die Darstellung des β, β-Bis[carboxy-äthyl]-hexyl-carbonsäure-diäthylamids erfolgt analog den oben beschriebenen Estern. Für die weitere Verarbeitung ist die im wesentlichen aus dem β, β-Bis-[carboxy-äthyl]-hexyl-carbonsäure-diäthylamid bestehende, zwischen 220—225° unter 14 mm Druck übergehende Fraktion ohne weitere Reinigung verwendet worden.

Nonan-3,3,7,7-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XIX).



In eine aus 4,6 g Natrium und 100 ccm absolutem Alkohol bereitete Natriumalkoholatlösung werden 37,6 g Äthylmalonsäurediäthylester gegeben und mit 15,8 g Trimethylenchlorobromid versetzt. Dieses Gemisch wird nun auf dem Wasserbade zwei Stunden erhitzt. Dabei tritt alsbald Reaktion unter Abscheidung von Natriumbromid und Natriumchlorid ein. Nach dem Erkalten saugt man vom Niederschlag ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Nunmehr versetzt man den Rückstand mit Wasser und nimmt das sich abscheidende Öl mit Äther auf. Nach dem Trocknen mit Kalziumchlorid verdampft man das Lösungsmittel und unterwirft den Rückstand der fraktionierten Destillation. Bei 232—234° unter 12 mm Druck geht der Tetracarbonsäureester als farblose sirupöse Flüssigkeit über.

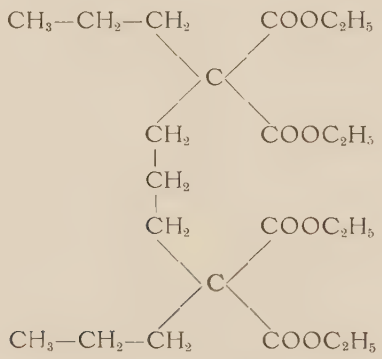
4,667 mg Sbst.: 10,275 mg CO_2, 3,560 mg H_2O

$C_{21}H_{36}O_8$ (416,281):

Ber.: C 60,50 H 8,71

Gef.: C 60,1 H 8,5

Undecan-4,4,8,8-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XX).



40,4 g Propylmalonsäurediäthylester werden in 100 g einer 4,6%igen Natriumalkoholatlösung eingetragen. Das so erhaltene Natriumpropylmalonsäurediäthyl wird darauf mit 15,8 g Trimethylenchlorobromdi versetzt und auf dem Wasserbade erwärmt. Bereits nach kurzer Zeit tritt Kondensation unter Abscheidung von Natriumbromid und Natriumchlorid ein. Nachdem man den Ansatz zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt hat, wird von den ausgeschiedenen Natrium-Halogenverbindungen abgesaugt und das Fil-

trat bis zur Abscheidung eines Öles versetzt. Das durch mehrfache Extraktion durch Äther erhaltene Öl wird über Kalziumchlorid getrocknet und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum der Destillation unterworfen. Hierbei geht der Tetracarbonsäuretetraäthylester bei einer Temperatur von 236° unter 12 mm Druck zunächst als farbloses, zähflüssiges Öl über. Nach einiger Zeit erstarrt das Destillat zu einer Kristallmasse. Die so erhaltenen Kristalle schmelzen bei 52°. Da sie in allen organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich sind, ist es nicht gelungen, sie ganz analysenrein zu erhalten.

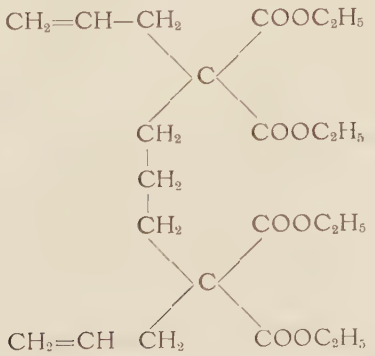
5,359 mg Sbst.: 12,085 mg CO_2, 4,310 mg H_2O

$C_{23}H_{40}O_8$ (444,312):

Ber.: C 62,12 H 9,07

Gef.: C 61,6 H 9,00

Undecadien-(1 . 10)-4,4,8,8-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XXI).



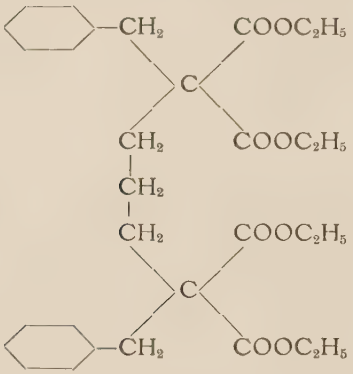
44,6 g Natriumallylmalonsäurediäthylester, das aus 40 g Allylmalonsäurediäthylester und 4,6 g Natrium in 100 ccm absolutem Äthanol bereitet ist, werden mit 15,8 g Trimethylenchlorobromid zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Hierauf saugt man die ausgefallenen Salze ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Nunmehr wird der Rückstand mit Wasser versetzt, das sich hierbei abscheidende Öl mit Äther aufgenommen und der Äther nach dem Trocknen über Kalziumchlorid abdestilliert. Bei der Destillation des so erhaltenen Rückstandes im Vakuum geht der Ester bei 228 bis 230° unter 8 mm Druck über. Nach kurzem Stehenlassen tritt

Kristallisation ein. Schmelzpunkt 36—37°. Der Ester ist in allen organischen Lösungsmitteln spielend löslich.

4,525 mg Sbst.: 10,290 mg CO_2, 3,300 mg H_2O
$C_{23}H_{36}O_8$ (440,281):

Ber.: C 62,69 H 8,24
Gef.: C 62,1 H 8,2

1,7-Phenyl-heptan-2,2,6,6-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XXII).

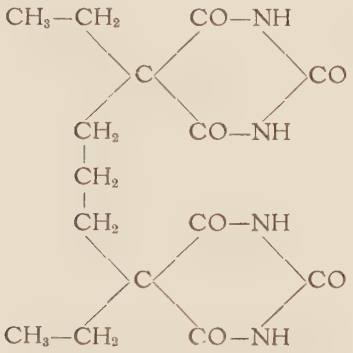


50 g Benzylmalonsäurediäthylester werden in eine Natriumalkoholatlösung (4,6 g Natrium auf 100 ccm absolutem Alokohl) eingetragen und mit 15,8 g Trimethylenchlorobromid versetzt. Nach zweistündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wird vom Niederschlag abfiltriert und der Rückstand mit Wasser bis zur Abscheidung des Esters versetzt. Der Ester wird sodann mehrfach mit Äther aufgenommen. Die vereinigten ätherischen Lösungen über Kalziumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Bei der fraktionierten Destillation des Rückstandes geht der Tetracarbonsäuretetraäthylester bei 300—305° unter 12 mm Druck als farbloses, dickflüssiges Öl über. Nach dem Anreiben der bei 300 bis 305° erhaltenen Fraktion mit wenig absolutem Alkohol tritt Kristallisation ein. Der Körper läßt sich aus wenig eiskaltem Methanol umlösen. Die so erhaltenen Prismen schmelzen bei 77°.

5,062 mg Sbst.: 12,795 mg CO_2, 3,380 mg H_2O
$C_{31}H_{40}O_8$ (540,312):

Ber.: C 68,85 H 7,46
Gef.: C 68,97 H 7,47

α, γ-Bis-[5-äthyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-propan (XXIII).



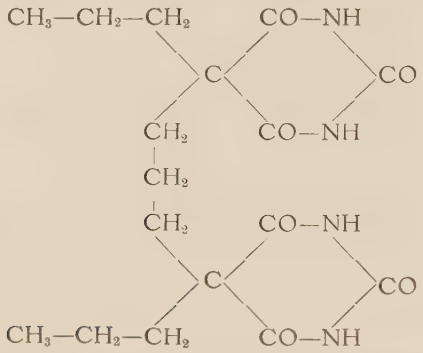
2 g des Esters (XIX) werden mit einer Lösung von 0,9 g Natrium in 15 ccm absolutem Alkohol und mit 1,2 g Harnstoff versetzt. Durch Erhitzen dieser Mischung im Ölbade auf 165° tritt nach kurzer Zeit Kondensation ein. Der hierbei erhaltene feste weiße Rückstand wird nach dem Erkalten in wenig Wasser gelöst und mit 25%iger Salzsäure angesäuert, wobei der neue Körper kristallin anfällt. Nach dem Umlösen aus heißem Wasser erhält man Prismen, die bei 317—318° unter Zersetzung schmelzen.

4,994 mg Sbst.: 9,385 mg CO_2, 2,540 mg H_2O
2,055 mg Sbst.: 0,274 ccm N (20°, 765 mm)
2,216 mg Sbst.: 0,296 ccm N (20,5°, 769 mm)
$C_{15}H_{20}O_6N_4$ (352,188):

Ber.:	C 51,11	H 5,72	N 15,91
Gef.:	C 51,27	H 5,69	N 15,60
			N 15,71

Der Körper ist in Wasser sehr schwer löslich. 0,85 g lösen sich in 350 ccm siedendem Wasser.

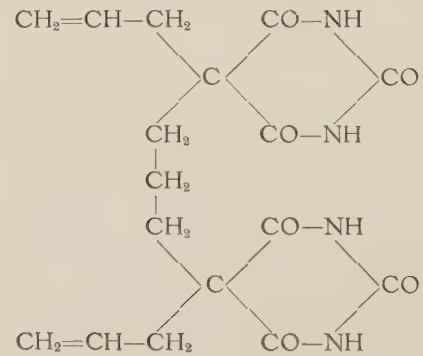
α, γ-Bis-[5-propyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-propan (XXIV).



Zu einer aus 0,92 g Natrium und 15 ccm absolutem Äthanol bereiteten Natriumalkoholatlösung gibt man 1,2 g Harnstoff, sowie 2,2 g des Esters (XX) und erhitzt das Gemisch 10 Minuten lang im Ölbade auf 175°. Aus der nach dem Erkalten mit Wasser aufgenommenen und mit Salzsäure angesäuerten wässrigen Lösung scheidet sich das Barbital als Öl ab. Nach kurzem Stehenlassen tritt Kristallisation ein. Man saugt das Rohprodukt von der Mutterlauge ab, wäscht mehrfach mit kaltem Wasser bis zur neutralen Reaktion aus und kristallisiert aus Wasser um. Schmelzpunkt 253 bis 254°.

4,846 mg Sbst.: 9,490 mg CO_2, 2,790 mg H_2O
3,878 mg Sbst.: 0,487 ccm N (23°, 755 mm)
$C_{17}H_{24}O_6N_4$ (380,219):
Ber.: C 53,66 H 6,36 N 14,74
Gef.: C 53,4 H 6,4 N 14,4

α, γ-Bis-[5-allyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-propan (XXV).

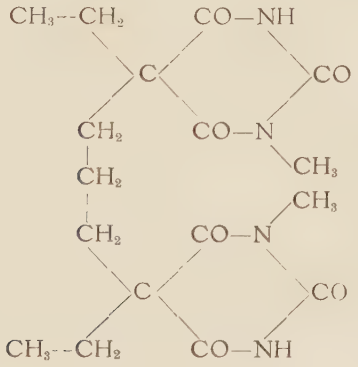


Der Ringschluß und die Aufarbeitung werden analog mit dem Undecadien-(1.10)-4.4.8.8-tetracarbonsäure-tetraäthylester nach dem beim α, γ-Bis-[5-propyl-2.4.6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-propan gemachten Angaben ausgeführt. Die zur Anwendung kommenden Mengen sind die gleichen wie bei dem vorstehend beschriebenem Körper. Das erhaltene Rohprodukt kann aus Wasser umkristallisiert werden. Der Körper bildet Prismen vom Schmelzpunkt 218°.

4,668 mg Sbst.: 9,290 mg CO_2, 2,330 mg H_2O
3,120 mg Sbst.: 0,393 ccm N (22°, 755 mm)
$C_{17}H_{20}O_6N_4$ (376,188):

Ber.: C 54,23 H 5,36 N 14,90
Gef.: C 54,29 H 5,59 N 14,5

α, γ-Bis-[5-äthyl-1-methyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-propan (XXVI).

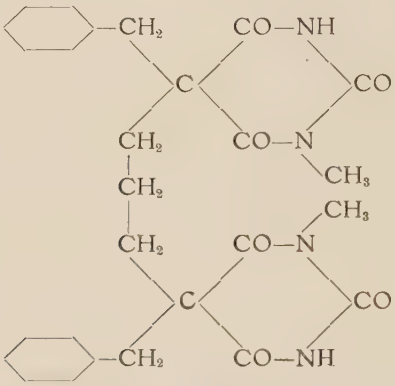


2 g des Esters (XIX) werden mit einer Lösung von 0,95 g Natrium in 15 ccm absolutem Alkohol und 1,4 g Methylharnstoff bei 170° kondensiert. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt bildet nach dem Umkristallisieren aus Wasser kleine Prismen vom Schmelzpunkt 261°.

5,194 mg Sbst.: 10,155 mg CO_2, 3,010 mg H_2O
3,250 mg Sbst.: 0,409 ccm N (21°, 762 mm)
$C_{17}H_{24}O_6N_4$ (380,219):

Ber.: C 53,65 H 6,36 N 14,74
Gef.: C 53,4 H 6,5 N 14,7

α, γ'-Bis-[5-benzyl-1-methyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-propan (XXVII).



Ein Gemisch von 2,7 g 1,7-Phenyl-heptan-2,2,6,6-tetracarbonsäure-tetraäthylester, 0,95 g Natrium in 15 ccm absolutem Äthanol und 1,45 g Methylharnstoff bringt man bei 180° zur Kondensation. Das hierbei resultierende Reaktionsprodukt wird in Wasser aufgenommen und bis zur kongosauren Reaktion mit 25%iger Salzsäure versetzt. Das anfallende ölige Produkt erstarrt beim Durcharbeiten und kann aus Wasser umkristallisiert werden. Prismen vom Schmelzpunkt 272—273°.

5,248 mg Sbst.: 12,335 mg CO_2, 2,690 mg H_2O
2,655 mg Sbst.: 0,256 ccm N (22°, 755 mm)
$C_{27}H_{28}O_6N_4$ (504,250):

Ber.: C 64,25 H 5,60 N 11,11
Gef.: C 64,12 H 5,74 N 11,1

Literaturverzeichnis.

1) E. Fischer u. I. V. Mering: C. 1903 I. 1155, Therapie der Gegenwart 1903 Heft III.
Molle u. Kleist: Arch. f. Pharm. 242, 405 (1904).

2) Staudinger: C. 1922 IV. 840, Schweizer Patent 91561, 92578.

3) Montemartini: Gaz. Chim. Ital. 26, II. 284 (1890).
Mellor: Journ. of the Chem. Soc. of London 79, 131 (1901).
Lean, Lees: Journ. of the Chem. Soc. of London 71, 1065 (1897).

4) E. Fischer u. Dilthey: Liebigs Ann. 335, 334—368 (1904).
Michael: Journ. f. prakt. Chem. 35, 4566 (1887).
C. 1904 I. 68, C. 1903 II. 1483, C. 1904 I. 69, D.R.P. 146948, D.R.P. 146496, D.R.P. 147280, (Merck), Frdl. 7. 651, Bayer & Co. D.R.P. 293163, D.R.P. 247952, C. 1916 II. 531, C. 1912 II. 212.
Johnson u. Hill: Amer. chem. Journ. 46, 540—544 (1911).
Kast: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 45, 3124 (1912).
Riesing u. Stieglitz: Journ. of the amer. chem. Soc. I. 40 730 (1918).

5) Niessen: D.R.P. 144432, C. 1903 II. 778, Frdl. 7 658.

6) Merck: D.R.P. 147279, Frdl. 7 655.

7) Hahn: C. 1918 II. 809.
Milly, Loos: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 51, 1442 (1918).

8) Merck: D.R.P. 234012, D.R.P. 235801.
C. 1911 I. 1469, C. 1911 II. 241, Frdl. 10, 1152—53.
Fischer u. Dilthey: Liebigs Ann. 335, 350 (904).
Einhorn: Liebigs Ann. 359, 177 (1908).

8a) Perkin: Journ. of the Chem. Soc. of London 59, 818 [1891].

9) Cloves: Liebigs Ann. 319, 360 (1901).

10) Henry: Compt. rend. 102, 369 (1886). Bull. de la Soc. Chim. de France (2) 46, 45 (1886).

11) Perkin: Journ. of the Chem. Soc. of London 67, 118 (1895).

12) Lichty: Liebigs Ann. 319, 384 (1901) C. 1902 I. 408.

13) Gabriel: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 3336 (1889); 23, 1771 (1890).

14) Michael: Amer. Chem. Journ. 30, 161 (1903).

15) Allen: Organic. Synth. 8, 52—53 (1928).

16) Schostakowski: C. 1937, 1668.

17) Reboul: Annal. de Chimie et de Physique (5) 14, 487.

18) Bruyllants: C. 1909 I. 1860.

19) Perkin: Journ. of the Chem. Soc. of London 45, 538 (1884).
Bischoff: Liebigs Ann. 204, 169 (1880).
Eijkman: C. 1907, II. 1210.

20) Paal, Hoffmann: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23, 1496 (1890).

21) Wislicenius, Münzesheimer: Ber. Dtsch. Chem. Ges. **31**, 555 (1898).
Conrad: Liebigs Ann. **204**, 175 (1880).
Fittich, Röders: Liebigs Ann. **256**, 92 (1890).
Bischoff: Ber. Dtsch. Chem. Ges. **24**, 1060—61 (1891).

22) Michael: Journ. f. prakt. Chem. (2) **72**, 547, 550 (1905).
Meunier: Compt. rend. **137**, 715 (1903).
Conrad: Liebigs Ann. **204**, 134 (1880).

23) Bischoff: Ber. Dtsch. Chem. Ges. **28**, 2619 (1895).
Michael: Journ. f. prakt. Chem. (2) **72**, 551 (1905).
Perkin: Journ. of the Chem. Soc. of London **45**, 514 (1884).

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Dozent Dr. phil. habil. B. Reichert

ausgeführt.
Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dozent Dr. phil. habil. B. Reichert für meine unermüdliche Ausbildung und seine stete liebenswürdige Unterstützung meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. C. Mannich

bin ich für sein großes Entgegenkommen und sein stetes Wohlwollen zu bleibendem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 22. September 1910 wurde ich, Werner Richard Ferdinand Wilke, als Sohn des Werkmeisters Richard Wilke und seiner Ehefrau geb. Staats zu Charlottenburg geboren. Ich besuchte die Herder-Realschule sowie die Siemens-Oberrealschule. Dort legte ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ab. Meine Ausbildung als Apotheker erhielt ich in der Löwen-Apotheke zu Falkensee sowie in der Nonnendamm-Apotheke zu Berlin- Siemensstadt. Nach abgelegtem Vorexamen 1933 war ich ein Jahr als Assistent tätig. Ostern 1934 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin. Ostern 1936 legte ich die Staatsprüfung ab und begann anschließend mit dem Chemiestudium. Das chemische Verbandsexamen bestand ich Ostern 1937 und arbeitete dann an meiner vorliegenden Dissertation, die ich im Juni 1938 zum Abschluß brachte.